

維持血液透析患者における至適鉄剤投与の検討

著者	村田 弥栄子
号	2129
発行年	2004
URL	http://hdl.handle.net/10097/22674

氏 名（本籍）	むら 村 た 田 や 弥 え 栄 こ 子
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 2 9 号
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	維持血液透析患者における至適鉄剤投与の検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 伊 藤 貞 嘉	教授 佐々木	毅
	教授 佐 藤 靖 史		

論文内容要旨

背景

維持血液透析患者は、種々の原因により鉄欠乏に陥り易い。適切な鉄剤投与を行うことで、体内鉄量を維持し、最小のリコンビナント・ヒト・エリスロポエチン（rHuEPO）製剤投与量で、ヘモグロビン（Hb）合成刺激効果が最大となるようにすることが理論上も、費用対効果の観点からも重要となる。欧米では、rHuEPO 製剤投与とともに、血清フェリチン 100 ng/ml 以上 800 ng/ml 未満を指標とする経静脈的鉄剤投与を行っている。しかし、本邦では、鉄剤投与の指針は無い。また、鉄剤投与は酸化ストレスを増大させ、心血管合併症のリスクを増大する可能性があり、必要最小の鉄剤投与が望ましく、至適鉄剤投与の検討が必要とされる。

目的

維持血液透析患者の至適鉄剤投与を検討するために、鉄剤補充療法のプロトコールを作成し、その有用性について検討した。

方法

血清フェリチン 100 ng/ml 未満の維持血液透析患者 33 例を対象として、1 年間鉄剤補充療法を行った。透析開始前に採血した後、含糖酸化鉄 40 mg を透析毎に連続 10 回経静脈的に投与した。1 クール終了後、血清フェリチンが 100 ng/ml 以上 200 ng/ml 未満の目標範囲内の症例は、血清フェリチンを指標に、維持鉄剤投与を行った。1 クール終了後、依然、血清フェリチンが目標範囲内に達しない症例では、さらに含糖鉄酸化鉄 40 mg を連続 10 回投与した後、維持鉄剤投与を行った。維持投与期間中は、1 ケ月毎に血清フェリチンを測定し、1 透析当たり含糖鉄酸化鉄 40 mg を限度に投与量を調節した。rHuEPO 製剤は Hb 10 g/dl、ヘマトクリット（Hct）30% を目標に調節した。また、血清中の酸化ストレスマーカー（血清過酸化脂質・Malondialdehyde-LDL（MDA-LDL））を開始時、4 ケ月、1 年後に測定し、Monocyte Chemoattractant Protein-1（MCP-1）・Interleukin-6（IL-6）・Interleukin-8（IL-8）を開始時、4 ケ月後に測定した。

結果

今回のプロトコールによる鉄剤の経静脈的投与により、Hb は、開始時 9.3 ± 0.8 g/dl から 4 ケ月後 9.4 ± 0.9 g/dl、1 年後 10.8 ± 0.9 g/dl ($p < 0.001$)、Hct も開始時 $28.8 \pm 2.6\%$ から 4 ケ月後 $28.7 \pm 2.7\%$ 、1 年後 $32.2 \pm 2.9\%$ ($p < 0.05$) へ上昇し有意な貧血の改善が得られた。rHuEPO 製剤投与量は、1 年間で 6045 ± 2717 U/週から 3545 ± 2004 U/週と 41% 減量出来た。血清フェリ

チンは開始時 $21.2 \pm 12.8 \text{ ng/ml}$ から 4 ヶ月後 $168.4 \pm 41.3 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.001$), 1 年後 $188 \pm 45.6 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.001$), トランスフェリン飽和度 (TSAT) は $20.7 \pm 10.0\%$ から 4 ヶ月後 $36.6 \pm 11.1\%$ ($p < 0.001$), 1 年後 $34.0 \pm 13.6\%$ ($p < 0.05$) へ有意に上昇した。経過中の血清過酸化脂質 ($2.20 \pm 0.89 \text{ nmol/ml}$ 対 $2.09 \pm 0.52 \text{ nmol/ml}$, $2.11 \pm 0.52 \text{ nmol/ml}$; 開始時対 4 ヶ月後, 1 年後), MDA-LDL ($72.1 \pm 25.5 \text{ U/l}$ 対 $72.8 \pm 24.4 \text{ U/l}$, $77.1 \pm 25.2 \text{ U/l}$; 開始時対 4 ヶ月後, 1 年後) は有意な変動は認められなかった。血清 MCP-1, 血清 IL-6, 血清 IL-8 の上昇は認められなかった。

結 論

今回のプロトコールによる鉄剤投与は欧米に比して低い血清フェリチンを目標値としたが、貧血を改善し、rHuEPO 製剤投与量を減量することが可能であった。血清中の動脈硬化に関わる因子の上昇は認められず、血清フェリチンを 100 ng/ml 以上 200 ng/ml 未満に保つ鉄剤補充は比較的安全で有用であると考えられた。しかし、今後動脈硬化が促進される可能性もあり、更に長期にわたる検討が必要である。

審 査 結 果 の 要 旨

維持血液透析患者は、種々の原因により鉄欠乏に陥り易い。適切な鉄剤投与を行うことで、体内鉄量を維持し、最小のリコンビナント・ヒト・エリスロポエチン（rHuEPO）製剤投与量で、ヘモグロビン（Hb）合成刺激効果が最大となるようにすることが理論上も、費用対効果の観点からも重要となる。欧米では、rHuEPO 製剤投与とともに、血清フェリチン 100 ng/ml 以上 800 ng/ml 未満を指標とする経静脈的鉄剤投与を行っている。しかし、本邦では、鉄剤投与の指針はない。また、鉄剤投与は酸化ストレスを増大させ、心血管合併症のリスクを増大する可能性があり、必要最小の鉄剤投与が望ましく、至適鉄剤投与の検討が必要とされる。本研究では、維持血液透析患者の至適鉄剤投与を検討するために、鉄剤補充療法のプロトコールを作成し、その有用性について検討した。血清フェリチン 100 ng/ml 未満の維持血液透析患者 33 例を対象として、1 年間鉄剤補充療法を行った。透析開始前に採決した後、含糖鉄酸化鉄 40 mg を透析毎に連続 10 回経静脈的に投与した。1 クール終了後、血清フェリチンが 100 ng/ml 以上 200 ng/ml 未満の目標範囲内の症例は、血清フェリチンを指標に維持鉄剤投与を行った。1 クール終了後、依然、血清フェリチンが目標範囲内に達しない症例では、さらに含糖鉄酸化鉄 40 mg を連続 10 回投与した後、維持鉄剤投与を行った。維持投与期間中は、1 ケ月毎に血清フェリチンを測定し、1 透析当り含糖鉄酸化鉄 40 mg を限度に投与量を調節した。rHuEPO 製剤は Hb 10 g/dl、ヘマトクリット（Hct）30%を目標に調節した。また、血清中の酸化ストレスマーカー（血清過酸化脂質・Malondialdehyde-LDL（MDA-LDL））を開始時、4 ケ月、1 年後に測定し、Monocyte Chemo-attractant Protein-1（MCP-1）・Interleukin-6（IL-6）・Interleukin-8（IL-8）を開始時、4 ケ月後に測定した。今回のプロトコールによる鉄剤の経静脈的投与により、Hb は、開始時 9.3 ± 0.8 g/dl から 4 ケ月後 9.4 ± 0.9 g/dl、1 年後 10.8 ± 0.9 g/dl ($p < 0.001$)、Hct も開始時 $28.8 \pm 2.6\%$ から 4 ケ月後 $28.7 \pm 2.7\%$ 、1 年後 $32.2 \pm 2.9\%$ ($p < 0.05$) へ上昇し、有意な貧血の改善が得られた。rHuEPO 製剤投与量は、1 年間で 6045 ± 2717 U/週から 3545 ± 2004 U/週と 41%減量できた。血清フェリチンは開始時 21.2 ± 12.8 ng/ml から 4 ケ月後 168.4 ± 41.3 ng/ml ($p < 0.001$)、1 年後 188 ± 45.6 ng/ml ($p < 0.001$)、トランスフェリン飽和度（TSAT）は $20.7 \pm 10.0\%$ から 4 ケ月後 $36.6 \pm 11.1\%$ ($p < 0.001$)、1 年後 $34.0 \pm 13.6\%$ ($p < 0.05$) へ有意に上昇した。経過中の血清過酸化脂質（ 2.20 ± 0.89 nmol/ml 対 2.09 ± 0.52 nmol/ml、 2.11 ± 0.52 nmol/ml；開始時対 4 ケ月後、1 年後）、MDA-LDL（ 72.1 ± 25.5 U/I 対 72.8 ± 24.4 U/I、 77.1 ± 25.2 U/I；開始時対 4 ケ月後、1 年後）は有意な変動は認められなかった。血清 MCP-1、血清 IL-6、血清 IL-8 の上昇は認められなかった。

今回のプロトコールによる鉄剤投与は欧米に比して低い血清フェリチンを目標値としたが、貧血を改善し、rHuEPO 製剤投与量を減量することが可能であった。血清中の動脈硬化に関わる因子の上昇は認められず、血清フェリチンを 100 ng/ml 以上 200 ng/ml 未満に保つ鉄剤補充は比較的安全で有用であると考えられた。本研究は前向きの良くデザインされた試験であり、臨床的価値も高い。よって、学位に十分値するものと思われる。